

# Astım-KOAH Overlap

## Asthma-COPD Overlap

**Dr. Şeyma ÖZDEN**

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

*Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kronik hava yolu enflamasyonu ile seyreden hastalıklardır. Bu iki hastalık, tüm dünyada oldukça yüksek prevalansda görülmekle birlikte ciddi sosyoekonomik yükü de beraberinde getirirler. Astım ve KOAH'ın karakteristik özellikleri bilinse de kimi zaman bu iki hastalığın birbirinden ayrımı oldukça karmaşık olmaktadır. Her iki hastalığın ortak özelliklerini taşıyan bu durum Astım-KOAH overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Hava yolu darlığı, astım, KOAH.

### SUMMARY

*Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic airway inflammatory diseases. These two diseases are seen at a very high prevalence all over the World and they also bring serious socioeconomic burden. Although the characteristics of asthma and COPD are known, sometimes the distinction between these two diseases is quite complicated. This condition, which has common features of both diseases, has been defined as Asthma-COPD Overlap (ACO).*

**Keywords:** Airway obstruction, asthma, COPD.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Şeyma ÖZDEN  
SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul  
e-posta: seymagln@hotmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2020.024

## GİRİŞ

Astm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); hava yolu obstrüksiyonu ve kronik enflamasyon ile karakterize olan hava yolu hastalıklarıdır. Her iki hastalık da önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Astım ve KOAH'ın hem patofizyolojik hem de epidemiyolojik özellikleri göz önüne alındığında bu iki hastalığın ayırımı çoğu hastada oldukça basittir. Kabaca ifade etmek gerekirse, astım daha erken yaşlarda başlayan alerjik bir hastalıktır. Astımda intermittan ve reversibl hava yolu hiperreaktivitesi karakteristiktir. KOAH ise en çok tütün ve tütün ürünlerinin kullanımına bağlı olarak genellikle kırklı yaşlardan sonra gelişen ilerleyici ve geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Fakat her hastada böyle keskin sınırlı ayırım mümkün olmayabilir. Özellikle astım yaş grubuna göre daha ileri yaştaki ve sigara öyküsü olan hastalarda astım semptomlarının yanı sıra KOAH özellikleri de bir arada bulunabilir. Bu hastalar ilk olarak 2014 yılında Global Initiative for Asthma (GINA) raporunda astım-KOAH overlap sendromu (AKOS) olarak tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>.

Her ne kadar iki hastalığında klinik semptomları (nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük vs.) birbirine benzer olup, yine her iki hastalıkta hava yolu darlığına yol açsalar da patofizyolojik mekanizmaları birbirinden oldukça farklıdır. Astımda büyük ölçüde T helper 2 (Th2) aracılı eozinofilik inflamatuvar mekanizmalar aracılık eder. KOAH'da ise daha çok nötrofilik baskınlığa sahip T helper 1 (Th1) aracılı inflamatuvar süreç hakimdir<sup>(2)</sup>. Yine oluşan hava yolu kısıtlamasında da önemli farklılıklar bulunmaktadır. Astımda oluşan hava yolu kısıtlılığı epizodik ve geri dönüşümlüken, KOAH'da oluşan hava yolu kısıtlılığı kalıcı ve ilerleyici özelliktedir. Astım sıklıkla çocukluk çağında gelişir ve

ergenlik döneminde remisyona girer veya genç yetişkin, orta yaş döneminde tekrar belirti verir. Yine yetişkin başlangıçlı astımda semptomlar kırklı yaşlara gelene kadar kendini göstermeye başlar. Birçok astım hastasında atopi veya alerjik rinit birlikteliği oldukça sık görülür. Öte yandan KOAH sigara dumanına uzun süre maruz kalma veya biomass yakıt tüketiminin sık görüldüğü bölgelerde yaygındır. Yine yaş ilerledikçe KOAH görülme sıklığı artmaktadır<sup>(3)</sup>. KOAH'ın 30 yaş ve öncesinde görülmesi beklenmemekteyken, 40 yaşında sonra prevalansı katlanarak artar.

## TANIM

AKO son zamanlarda üzerinde fazlasıyla tartışılan obstrüktif akciğer hastalığı olsa da, günümüzde henüz AKO için evrensel anlamda kabul edilmiş bir tanımlama yoktur<sup>(4)</sup>. Solunum yolu hastalıklarını yöneten klinisyenlerin karşılaştıkları zorluklardan yola çıkarak the Global initiative for Asthma (GINA) ve the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) astım ve KOAH özelliklerini bir arada taşıyan hastaları tanımlamak üzere AKOS'u tanımladı. Fakat bu iki birlikteliğin sendrom olarak tanımlanmasına yoğun itirazlar yapılması nedeni ile AKO terminolojisi kabul görmüştür. Kırk yaş üzeri, solunum fonksiyon testinde persistan hava akım kısıtlılığı saptanan ( $FEV_1/FVC < \%70$ ) astım tanılı veya çocukluk çağında astım öyküsü olan, sigara öyküsü olan ve reversibl hava yolu darlığı saptanan hastalarda AKO akla gelmelidir. GOLD/GINA tarafından oluşturulan ilk tablonun klinik pratikte uygulanması pek pratik olmamıştır. Bu nedenle klinik pratikte rahatlıkla kullanılabilen çeşitli AKO tanımlama modelleri geliştirilmiştir (Tablo 1). Bu tabloya göre genellikle 40 yaş ve üstü, en az beş paket/yıl sigara içme öyküsü veya biomass maruziyeti öyküsü, tıbbi öyküsünde astım veya alerji varlığı ve  $FEV_1$ 'de genellikle

**Tablo 1. GOLD/GINA tarafından önerilen AKO tanımlaması.**

	<b>AKO</b>	<b>KOAH</b>	<b>Astm</b>
Yaş	≥ 40	≥ 40	≤ 40
Sigara öyküsü	≥ 5 paket/yıl	≥ 10 paket/yıl	Yok
Biomass maruziyeti	Var	Var	Yok
Tıbbi öyküsünde atopi varlığı	Astm (hekim tarafından tanılı)	Yok	Astm (hekim tarafından tanılı)
	Alerji		Alerji
Post bronkodilatör $FEV_1$	Genellikle > %12 ve 200 mL artış	> %12 ve 200 mL artış pek beklenmez	Her zaman > %12 ve 200 mL artış
	Nadiren > %12 ve 400 mL artış		Sık sık > %12 ve 400 mL artış

post bronkodilatör %12 ve 200 mL artış olan hastalar AKO olarak kabul edilir<sup>(5)</sup>.

The Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) ve American Thoracic Society (ATS) yuvarlak masa toplantılarına göre yapılan tanımlamalarda ise majör ve minör kriterler kullanılır. SEPAR; sabit hava akımı kısıtlılığında; 1 majör veya 2 minör kriter varlığı AKO için tanımlayıcı kabul eder (Tablo 2)<sup>(6)</sup>. ATS yuvarlak masa toplantılarına göre ise 3 majör ve en az 1 minör kriter AKO için anlamlıdır<sup>(7)</sup>.

### PREVELANS

AKO prevalansı ile alakalı henüz net bir rakam telaffuz etmek mümkün değildir. Genel popülasyonda AKO prevalansının %0.9 ile %11.1 arasında olduğunu gösteren çok çeşitli çalışmalar vardır<sup>(8)</sup>. Hatta KOAH hasta grubunda yapılan çalışmalarda prevalansın %6 ile %55 arasında olduğu da gösterilmiştir<sup>(9,10)</sup>. Prevalansın bu kadar farklılık göstermesinin sebebi AKO tanımlamasında kullanılan farklılıklar, toplumların karakteristik özellikleri ve çalışma dizaynlarının farklılığı olarak düşünülebilir. Menezes ve arkadaşları çalışmalarında, AKO'yu astım ve KOAH'ın kombinasyonu olarak tanımlamış ve astım hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterini; son bir yıl içinde hırıltılı solunumu olan ve reversibl hava yolu kısıtlılığı olan hastalar olarak belirlemiştir. KOAH için ise post bronkodilatör irreversibl hava yolu kısıtlılığı olan hastalar belirlenmiş ve bu çalışmaya göre 40 yaş üzerinde AKO prevalansı %1.8 saptanmıştır<sup>(11)</sup>. Başka bir çalışmada ise AKO'yu astımı düşündüren klinik bulguları olmayan hastalarda post bronkodilatör geri dönüşümsüz ve değişken hava akımı kısıtlılığı olan durumlar olarak tanımlamış ve 40 yaş üstünde

prevalansı %0.9 olarak bulmuştur<sup>(12)</sup>. Astım tanısı olan hastalarda AKO prevalansı yapılan çalışmalarda, %11.1 ile %61.0 arasında saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Onyedinci çalışmanın meta-analizinin yapıldığı bir derlemede KOAH tanısı ile izlenen hastaların %27'sinin AKO olduğu analiz edilmiştir<sup>(2)</sup>. Çalışmalar arasında bir çok farklılık olmasına rağmen genel olarak AKO'nun genç popülasyonda (40-60 yaş arası) yaşlı popülasyona (> 60 yaş) göre daha sık görüldüğünü söyleyebiliriz. Cinsiyet dağılımına bakıldığında özellikle Japonya'da yapılan çalışmalar, AKO'nun erkek cinsiyette daha yaygın olduğunu desteklemektedir<sup>(8,13)</sup>. Fakat yapılan başka çalışmalarda ise AKO'nun kadın cinsiyette daha yaygın olarak saptandığı ve bunun sebebi olarak özellikle kadınların biomass maruziyetine daha fazla maruz kalması gösterilmiştir<sup>(14,15)</sup>.

### PATOGENEZ

KOAH, tipik olarak kronik hava yolu enflamasyonu ve remodeling ile karakterize olup, respiratuar bronşiyollerin destrüksiyonu ve distal parankimde amfizematöz değişikliklere yol açarak akciğerlerde hava yolu tahribatına sebep olur<sup>(16)</sup>. Hem küçük hava yollarındaki değişiklikler hem de oluşan amfizem ortaya çıkan hava akımı kısıtlılığın sebebi olarak gösterilir. KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigara dumanı maruziyeti hem sentrilobiler amfizeme sebep olur hem de hava yolu remodelingini tetikler. Astımın patogeneze baktığımızda ise yine kronik hava yolu inflamasyonu ve hem büyük hem de küçük hava yollarını etkileyen remodeling vardır. Parankimal değişiklikler ise daha nadir olup, genellikle akut alevlenmeler veya çok ağır hastalık durumunda saptanır<sup>(17)</sup>. Astımda büyük ölçüde T helper 2 (Th2) aracılı eozinofilik inflamatuvar mekanizmalar aracılık eder. KOAH'da ise

**Tablo 2. Modifiye edilmiş SEPAR'a göre AKO tanımlaması.**

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Astım öyküsü varlığı	Total IgE > 100 IU veya atopi öyküsü varlığı
Post bronkodilatör FEV <sub>1</sub> değişikliği > %15 ve 400 mL	En az iki ayrı ölçümde Post Bronkodilatör FEV <sub>1</sub> değişikliği > %12 ve 200 mL veya kan eozinofilisi > %5

**Tablo 3. ATS yuvarlak masa toplantılarına göre AKO tanımlaması.**

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Hava yolu kısıtlılığı (post bronkodilatör FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.70) varlığı	Atopi veya alerjik rinit öyküsü varlığı
En az 10 paket/yıl sigara öyküsü veya eşdeğer hava kirliliği maruziyeti (örneğin; biomass)	Bazal değere göre post bronkodilatör FEV <sub>1</sub> değişikliği > %12 ve 200 mL (en az iki visitte)
40 yaşından önce astım öyküsünün olması veya post bronkodilatör FEV <sub>1</sub> değişikliği > 400 mL	Periferik kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/μL

daha çok nötrofilik baskınlığa sahip T helper 1 (Th1) aracılı inflamatuvar süreç baskındır. Fakat yapılan çalışmalarda bu kadar keskin sınırlamaların olmadığı da gösterilmiştir. Özellikle orta ve ağır semptomları olan birçok astım hastasının hava yollarında bol miktarda nötrofil saptandığı gibi, KOAH tanılı hastaların %30'u ila %40'ında hem balgamda hem de periferik kanda eozinofil sayısında artış gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Temel olarak bu hastaların benzer risk faktörlerine maruz kaldıkları ve neden bazılarında astım, bazılarında KOAH ve bazılarında AKO ortaya çıkmasının nedeni henüz netlik kazanmamıştır. Patogenez hakkında fikir yürütülen birçok mekanizma olsa da henüz kesin olarak kabul görmüş ve netlik kazanmış bir AKO patogenezini yoktur. Bu durumu açıklamak için 2 hipotez öne çıkmıştır: Dutch ve British Hipotezi. Dutch hipotezine göre astım ve KOAH tek bir hastalıktan köken alır ve bu durum kronik nonspesifik akciğer hastalığı olarak tanımlanır. Bu hipoteze göre her iki durumda da genetik alt yapısı ortak ve sebep olan çevresel risk faktörleri (alerjen maruziyeti, sigara, enfeksiyonlar, biomass maruziyeti vs.) oldukça benzerdir. Ortak genetik yapıya sahip olan bu kişilerin risk faktörlerine hangi yaşlarda maruz kaldıkları ve karşılaşılan risk faktörünün çeşidi klinik tabloyu belirler<sup>(19)</sup>. British Hipotezine göre ise astım ve KOAH hem genetik hem de ortaya çıkış mekanizması gereği tamamen farklı iki hastalık olup, risk faktörleri benzerdir. Yıllar geçtikçe her iki hasta grubunda benzer klinik özelliklerin ortaya çıktığı ve bu grubunda AKO olduğu savunulur. Farklı bir düşünce ise AKO'nun farklı bir hastalık olduğudur. Genetik olarak duyarlı olan bireyin erken

çocukluk döneminde sigara dumanı veya enfeksiyona maruz kalması sonucu akciğer gelişimi olumsuz etkilenip fonksiyonları bozulur. Bu bireylerde hem genetik hem çevresel etki sonucu erişkin yaşlarda AKO'nun ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil 1)<sup>(10)</sup>.

Öte yandan astım ve KOAH'ın yıllar içerisinde AKO'ya dönüştüğünü savunan mekanizmalarda ortaya konulmuştur. Bunları kısaca irdeleneceğiz.

### Astım Nasıl AKO'ya Dönüşür?

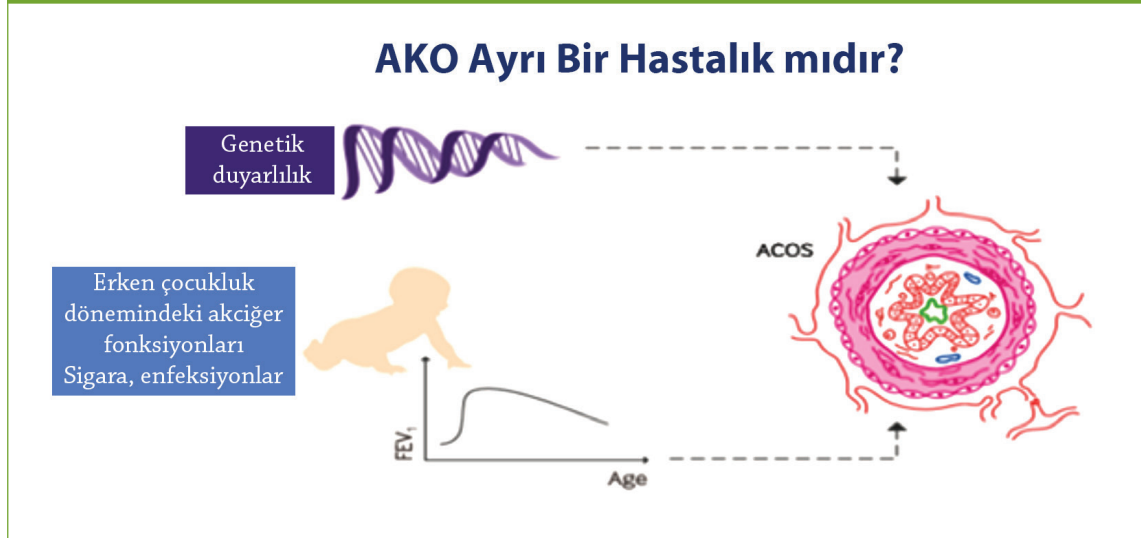
Astımlı hastanın hava yolunda hali hazırda Th2 lenfositlerin hakim olduğu eozinofilik hava yolu inflamasyonu hakimdir. Bu hastalar hava kirliliği, sigara dumanı gibi çevresel etkenlere maruz kaldıklarında artan oksidatif stres ile başa çıkmak için nötrofiller devreye girer ve Th1 yönüne kayan inflamasyon ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak da Th1 lenfositlerden ve nötrofillerden kaynaklanan preteolitik enzimler ve çeşitli sitokinler sonucu kalıcı hava akımı kısıtlılığı olan hastalar AKO tanısı ile karşımıza çıkar (Şekil2)<sup>(10)</sup>.

### KOAH Nasıl AKO'ya Dönüşür?

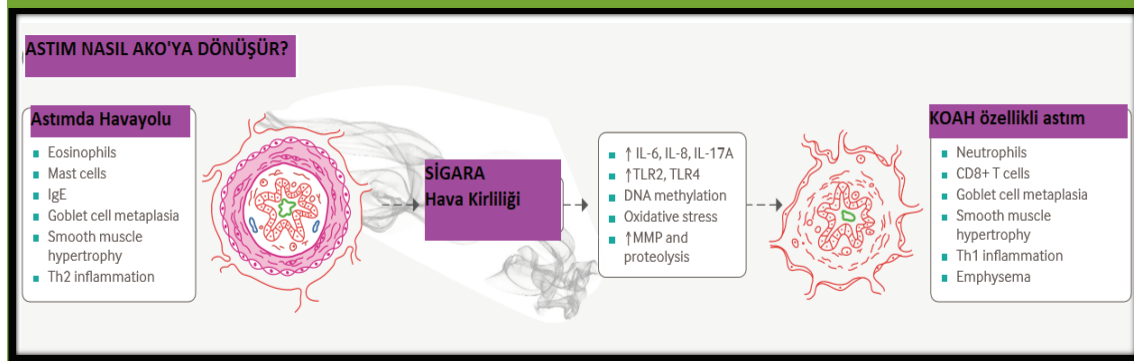
KOAH'ın AKO'ya dönüşmesi daha az karmaşık olan bir konudur. KOAH'lı hastada astımın üç önemli patolojik özelliğinin gelişmesi ile AKO'ya dönüşmesi beklenir. Bunlar;

- Alerjen duyarlılığının gelişmesi,
- Hava yolu hiperreaktivitesi,
- Eozinofilik Th2 aracılı hava yolu inflamasyonu gelişmesidir.

**Şekil 1. AKO ayrı bir hastalık olup, genetik yatkınlık zemininde maruz kalınan risk faktörleri AKO'ya gidişi belirler.**



Şekil 2. Astım çevresel etkenler ve ortaya çıkan bazı mediatörler sonucu AKO'ya dönüşür.



Alerjen duyarlılığının gelişmesi özellikle yaşlı KOAH'lı hastalarda tetikleyici bir faktör olabilir. Alerjen duyarlanması sonucu hava yolunun astım hastalarındaki gibi yeniden şekillendiği düşünülmektedir. Fakat bunu kanıtlayan çok az çalışma vardır.

Küçük hava yollarındaki hava yolu düz kas proliferasyonu hava yolu hiperreaktivitesi gelişimine ve dolayısıyla AKO gelişimine neden olabileceği söylenmektedir.

Bir diğer düşünceye göre ise KOAH'lı hastaların eozinofilik Th2 aracılı hava yolu enflamasyonu olan bir alt grubu olduğu ve bu hastaların AKO'ya dönüştüğü düşünülüyor<sup>(18)</sup>.

Tüm bu hipotezleri güçlendirmek için çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca; AKO tanılı hastaların genetik analizinin yapıldığı bir çalışmada CSMD1, SOX5 ve GPR65 genleri anlamlı saptandı<sup>(20)</sup>. İlerleyen yıllarda yapılacak olan genetik araştırmaların bu konuya ışık tutacağı kanaatindeyiz.

## KLİNİK SEYİR

Klinik pratikte KOAH'lı hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu saptandığında veya astımlı hastada persistan hava yolu obstrüksiyonu varsa AKO akla gelmelidir. AKO tanılı hastalar KOAH hasta grubuna göre daha genç fakat astım hasta grubuna göre daha yaşlı popülasyondan oluşur. Klinik öyküde doktor tanılı astımı olan veya çocukluk çağında astım öyküsü olan, geçmişte sigara içmiş veya halen içmekte olan, astımlı hasta grubuna göre daha ileri yaştaki hastalar AKO açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Yine bu hasta grubuna hırıltılı solunum, atopi varlığı, serum total IgE düzeyinde yükseklik ve bir takım alerjik problemler (saman nezlesi, alerjik rinit, pozitif deri prick testi varlığı vs.) eşlik eder<sup>(21)</sup>. Genel olarak AKO tanılı hastalar sadece astım veya sadece

KOAH tanısı olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha semptomatiktirler. Beş latin Amerika ülkesinde yapılan PLATINO çalışmasında sadece KOAH tanısı olan hastalar AKO tanılı hastalar ile karşılaştırıldığında AKO tanılı olanların daha fazla solunum sistemi semptomlarının olduğu, akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu, alevlenme risklerinin 2.1 kat ve hastaneye yatış oranlarının dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>(11)</sup>.

Uzak doğuda yapılan bir çalışmada AKO hasta grubunun KOAH hasta grubuna göre daha sık acil başvurusu ve hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir<sup>(22)</sup>. ECLIPSE çalışmasında AKO grubunda Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) toplam skoru KOAH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur<sup>(23)</sup>. Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak AKO tanılı hastaların sadece KOAH tanılı hastalara göre daha semptomatik olduğunu, hastane acil servis başvurularının ve hospitalizasyon sıklıklarının daha fazla olduğunu ve daha fazla sağlık hizmetlerine gereksinim duyduklarını ifade edebiliriz. Yine astım, KOAH ve AKO arasında kişinin yaşam kalitesini en fazla etkileyen hastalığın AKO olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz.

Astım, KOAH ve AKO'lu hastaların solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada FEV<sub>1</sub> değeri astımlı olgularda her iki gruba göre belirgin yüksek, FEV<sub>1</sub>/FVC değerinin astımlı olgularda AKO ve KOAH'lı olgularda birbirine yakın ve astımlı olgulara göre daha düşük seviyede olduğu saptandı<sup>(24)</sup>.

AKO radyolojisine ilişkin çok fazla veri olmamakla birlikte, radyolojik olarak KOAH ile karşılaştırıldığında, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) daha fazla hava hapsi, daha az amfizem alanları ve bronşiyal duvar kalınlıklarının daha belirgin olduğu görüntülenmiştir<sup>(25)</sup>.

## TEDAVİ

AKO'nun heterojen yapısı ve tanımı üzerinde kesin karar verilmiş bir fikir birliği olmaması nedeni ile tedavi yaklaşımının temelini altta yatan astım ve KOAH'ın tedavisi oluşturur. Ayrıca, AKO'lu hastaların KOAH ve astımı içeren klinik çalışmalar dahil edilmemesi nedeni ile elimizde sağlam klinik kanıtlar olmadığı için uygun tedavi stratejisini belirlemek de oldukça zordur<sup>(26)</sup>.

### Hafif/Orta AKO'da Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı

AKO'da ilk başlangıç tedavi yaklaşımı astım ve KOAH ile benzerdir. İlk önce hastanın tetikleyicilerini tanımlamak ve maruziyetini azaltmak hedeflenir. Tütün ve tütün ürünlerinin bırakılması AKO tedavisinde ilk ve temel basamaktır. Yine bu hasta grubunda doğru inhaler tekniğin uygulanması hayat kurtarıcı olabilir. Astım ve KOAH'da dahil olmak üzere hafif ila orta dereceli hava yolu hastalıklarının temelini inhaler tedavi oluşturur. Bugün için astım ve KOAH tedavisinde semptom kontrolü ve alevlenme öyküsünü baz alan basamaklı tedavi yaklaşımı esastır. Semptomları az olan hastalarda gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör kullanılır. Semptomlar arttıkça tedavi farklılıkları da ortaya çıkar. Temel olarak inhaler steroidler (İKS) astımlı hastalarda daha erken basamaklarda kullanılırken KOAH'da kullanımı daha sınırlıdır. Uzun etkili bronkodilatörlere cevap vermeyen KOAH alevlenmelerinde İKS kullanılır. Astımda İKS'lerin erken uygulanması alevlenme riskini azalttığı gibi astım kontrolünü de iyileştirir<sup>(27)</sup>. Bu hastalarda uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler (LABA) diğer kontrolörler yetersiz kaldığında ek tedavi olarak önerilir. Astımda LABA ile tek başına tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Tam tersine KOAH'da uzun etkili bronkodilatörler semptomları azaltır, yaşam kalitesini ve akciğer fonksiyonlarını artırır ve alevlenme riskini azaltır.

Her ne kadar elimizde AKO başlangıç tedavi yaklaşımı için klinik kanıt içeren yaklaşım oldukça sınırlı olsa da LABA ile tekli tedavi yaklaşımı LABA'nın astım hasta grubunda daha güvenli olması nedeni ile tercih edilebilir. Yine bu popülasyonda hava yolu inflamasyonunu hedeflemek için İKS kullanımı önerilir. Bu hastalarda eşlik eden hava yolu tıkanıklığı semptomlarını gidermek için genellikle bir hatta bazen daha fazla uzun etkili bronkodilatör İKS'ye eklenmelidir. Genel olarak ilk tedavi yaklaşımında LABA + İKS yaklaşımı kabul görmüştür. Astım öyküsü olan KOAH hastalarının tedavisinde İKS + LABA kombinasyonunun erken kullanımı olumlu olarak gösterilmiştir. Gershon ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş astımın eşlik ettiği KOAH'lı hastalarda yeni reçete

te edilen LABA + İKS tedavisinin yeni reçete edilen LABA tedavisine kıyasla sağkalım ve hastaneye yatış açısından daha olumlu sonuçlar verdiği gözlemlendi<sup>(28)</sup>. Klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılsa da İKS'nin AKO popülasyonunda uzun vadeli etkinliğinin ve güvenilirliğinin rolünü anlamak için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. İKS + LABA kombinasyon tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalara genellikle uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) gibi bronkodilatör tedaviye eklenir. Üçlü inhaler tedavi (LABA + LAMA + İKS) sık alevlenmesi olan ve semptom kontrolü sağlanamayan AKO'lu hastalarda bir diğer tedavi seçeneğidir. Doğru ve etkili inhaler tedavi seçeneklerine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan veya alevlenme sayısı azalmayan hastalarda fenotipe dayalı tedavi seçenekleri (biyolojik ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve makrolidler) düşünülebilir.

### Ağır AKO'nun Tedavisi

**Biyolojik ajanlar:** Şiddetli astımda Th2 inflamasyonunu hedefleyen monoklonal antikorlar şimdiye kadar astım tedavisinde kullanılan en başarılı ajanlardır. Hangi hastaların bu biyolojik ajanlardan fayda göreceğini belirlemek için bir takım biyomarkerlar vardır. Bunlardan bazıları; periferik kan eozinofili, serum IgE düzeyi ve exhale nitrit oksit (FeNO) düzeyidir. Bu ajanların kullanımı alevlenmelerin ve acil servis başvurularının ve sistemik steroid ihtiyacının azalması, ve artan yaşam kalitesi ile ilişkilidir<sup>(29)</sup>. Aynı mantıkla KOAH da fenotipik özelliklerine göre ayırım yapılarak Th2 enflamasyonu ve eozinofilik fenotip saptanan hastalarda da bu ajanların kullanılabilceği düşünülmüştür. KOAH'da biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Örneğin; benralizumab ile yapılan bir çalışmada, 56 haftalık tedavinin ardından balgam eozinofil sayısında anlamlı azalma varken alevlenme sayısında plasebo grubuna göre anlamlı fark saptanamamıştır<sup>(30)</sup>. Yine şiddetli hastalığı olan hastalarda hastaneye yatış sayısı ve yaşam kalitesi bakımından da plasebo grubu ile benzer sonuçlar alınmıştır. Başka bir çalışma mepolizumab ile yapılmış ve bu çalışmanın en önemli farkı daha önce astım tanısı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 18 KOAH'lı hastanın olduğu bu çalışmada mepolizumab alan hastaların hem kan hemde balgam eozinofil sayısında azalma olmuştur. Fakat alevlenme sayısında plasebo grubuna göre anlamlı fark olmamıştır. Tabiki bu sonuçların alınmasına örneklem sayısının kısıtlı olması ve tedavi süresinin kısa olması (altı aylık tedavi uygulanmış) yol açmış olabilir<sup>(27)</sup>. Benralizumab ile yapılan en güncel çalışma TERRANOVA çalışmasıdır<sup>(31)</sup>. TERRANOVA çalışma-

sında toplam bazal eozinofil düzeyi 220 hücre/mL olan toplam 1545 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara sekiz haftada bir benralizumab subkütan enjekte edilmiş ve 56. haftanın sonunda plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Akciğer foksionlarında alevlenme sıklığında veya solunum semptomlarında plasebo ile anlamlı fark bulunmamıştır. Özet olarak; KOAH tedavisinde IL5 yolağını hedeflemek sık alevlenme öyküsü olan ve eozinofilik fenotipteki hastalarda bile olumlu sonuçlar vermeyebilir. Daha geniş kapsamlı çalışmalar ile hastaların detaylı subgrup analizleri yapıp bu ajanlardan potansel fayda görecektir hastalar belirlenebilir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda uygulanan tedaviler güvenli ve iyi tolere edilebilir olarak saptansa da uzun vadeli sonuçlara ihtiyaç vardır. AKO'da sadece birkaç biyolojik ajan çalışması yapılmıştır. Çalışmaların az sayıda olmasının nedeni; AKO'nun halen net bir tanımlamasının olmaması, hastalık şiddetinin geniş bir yelpazede seyretmesi ve çalışmaya dahil etme hariç tutma kriterleri açısından oluşan farklılıklar olarak düşünülebilir. PROSPERO çalışması; daha önce sigara içen ve halen içmekte olan astım hastalarında KOAH tanılı hastalarda hariç tutulmayarak yapılan gerçek zamanlı 48 haftalık omalizumab tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmadır. Yediyüzotuz-yedi hasta (AKO: 56, AKO dışı: 681) overlap özellikleri olan ve olmayan hastaların alevlenme oranlarında ve astım kontrollerinde benzer düzeyde iyileşme saptandı<sup>(32)</sup>. AKO'lu hastalarda biyolojik ajanların kullanılıp kullanılmayacağına dair akıllardaki soru işareti devam etmektedir. AKO'nun fenotipleri belirlenerek Th2 inflamasyonunun baskın olduğu grupta biyolojik ajanların daha etkili olacağı düşünülmektedir. Sınırlı veriler overlap semptomları olan hastalarda bu ajanların kullanımı önerir. Özetle; biyolojik ajanların AKO klinik pratikte kontrolsüz astım ve eşlik eden KOAH'ı olan hastalara oldukça sık kullanıldığını aslında tecrübe ediyoruz. Yine de ilerleyen dönemde bu konuda yapılacak büyük hasta sayılı çalışmalar ihtiyaç vardır.

**Makrolidler:** Makrolidlerle alakalı astım ve KOAH'lı hastalarda çok sayıda çalışma yapılmış ve genel olarak makrolidlerin uzun süreli kullanımı alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir. İKS + LABA ile semptom kontrolü saplanamayan 420 astım tanılı hastada 48 hafta boyunca haftada üç gün 500 mg azitromisin verilmiş ve sonuçları plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Azitromisin alan hasta grubunda yıllık astım alevlenme sayısı anlamlı olarak azalmış ve astım yaşam kalitesi ölçeğinde de anlamlı artış saptanmıştır. Bu sonuçlar hem eozinofilik hem de eozinofilik olmayan fenotipteki astımlı hasta grubunda da benzer orandadır<sup>(33)</sup>. Yine KOAH'da da birçok çalışma makrolidlerin uzun süreli kullanımını destekler

niteliktedir. Hastaların semptom skorları gerilerken alevleme sıklığında da belirgin azalma gözlenmiştir<sup>(27)</sup>. AKO için yapılmış çalışmalar olmasa da makrolidlerin astım ve KOAH'lılardaki etkisini göz önünde bulundurarak AKO'lu hastalarda da kullanılabilirliği savunulmaktadır. Elbette bu tedavi her AKO hastasına değil İKS + LABA veya diğer tedaviler ile kontrol altına alınamayan hastalarda veya alevlenme riski yüksek olan hasta grubunda kullanımı önerilir.

### İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımı

Düzenli beslenme ve yeterli fiziksel aktivite neredeyse her hasta grubuna olduğu gibi AKO hasta grubuna da önerilmektedir. Obezitenin hem astım hem de KOAH'ın gidişatını kötü yönde etkilediği klinik pratikte de tecrübe ettiğimiz bir gerçektir. Yine iç ve dış ortam hava kirliliği veya varsa mesleki maruziyetten uzaklaşmak her iki hasta grubunda da hayati önem arz eder. Bu hastalarda yıllık grip aşısı ve pnömokok aşısının mutlaka yaptırılması gerekmektedir. Ciddi semptomu olan hastalarda pulmoner rehabilitasyonun faydaları bilinmekle birlikte AKO hasta grubunda da denenebileceği düşünülmektedir<sup>(34)</sup>. Şiddetli astımı olan hastalarda bronşiyal termoplastinin etkili olduğu gösterilse de AKO üzerinde ki etkisi bilinmemektedir. Her ne kadar nonfarmakolojik tedavi yaklaşımlarının tek başına astım veya KOAH'daki etkileri bilinse de AKO üzerindeki etkileri netlik kazanmamıştır. Fakat AKO'nun bu iki hastalığın örtüşmesi olarak değerlendirilmesi nedeni ile nonfarmakolojik tedavi yaklaşımlarının AKO grubunda da uygulanarak sonuçlarının değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

AKO'nun tek başına astım veya tek başına KOAH'dan daha yüksek morbiditeye sahip olduğu bilinmekle birlikte klinik seyri ile alakalı çok geniş kapsamlı veriler halen elimizde yoktur. Çünkü tanımlaması ile alakalı halen kesin bir fikir birliğine varılamaması nedeni ile bir çok çalışmada bu hastalar dahil edilmemektedir. Dolayısıyla tedavi önerileri uzman görüşlerine, yuvarlak masa toplantılarına dayanmaktadır. Bu yaklaşımlara da AKO'nun ilk tedavisi KOAH tedavisinin temeli olan bir uzun etkili bronkodilatör ajan ve astım tedavisinin temeli olan İKS'yi içerecek şekilde İKS + LABA olarak düzenlenmelidir. Daha şiddetli hastalıkta hastalığın fenotipik ve endotipik karakterizasyonu yapılarak tedavi hedefi belirlenmelidir. Bugün için astım da Th2 inflamasyonunu hedefleyen bir çok biyolojik ajan halihazırda kullanılırken AKO için henüz bunların değerlendirilmesi kısıtlı düzeydedir. Ayrıca, Th2 dışındaki inflamasyon yolağını da değerlendirmek gerekir. İlerleyen yıllarda AKO nun daha net bir tanımlama

kazanması ile birlikte daha kesin sonuçlar alınabilecek çalışmaların yapılacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Uzan GC, et al. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. *J Asthma* 2019; 1-7.
2. Albertson ET, et al. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome 2020; 21: 213-31.
3. Sin DD. Asthma-COPD Overlap Syndrome: What We Know and What We Don't. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80: 11-20.
4. Alshabanat A, et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Sistemic Review and Meta Analysis 2015; 10: e013065.
5. Siddiqui SH, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 192: 523-5.
6. Soler-Cataluña JJ, et al. Consensus documenton the overlap phenotype COPD-asthma in COPD 2012; 48: 331-7.
7. Sin DD, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *European Respiratory Journal* 2016; 48: 664-73.
8. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int* 2018; 67: 165-71.
9. Chung WS, Lin CL, Kao CH. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients: A population-based cohort study. *Medicine* 2015; 94 (17).
10. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: Pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *Bmj* 2017; 358: j3772.
11. Menezes AMB, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlapphenotype: COPD-asthma 2014; 145: 297-304.
12. Matsumoto K, et al. Prevalence of asthma with airflow limitation, COPD, and COPD with variable airflow limitation in older subjects in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Respiratory Investigation* 2015; 53: 22-9.
13. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A Diagnostic Challenge 2016; 21: 410-8.
14. Inoue H, et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome in identified by a stepwise approach 2017; 12: 1803-810.
15. Miravittles M, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respiratory Medicine* 2013; 107: 1053-60.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2004; 364: 709-21.
17. Gelb AF, et al. Unraveling the pathophysiology of the asthma-COPD overlap syndrome: Unsuspected mild centrilobular emphysema is responsible for loss of lung elastic recoil in never smokers with asthma with persistent expiratory airflow limitation. *Chest* 2015; 148: 313-20.
18. Singh D, et al. Eozinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal* 2014; 44: 1697-700.
19. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis: Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004; 126: 96-104.
20. Hardin M, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *European Respiratory Journal*, 2014; 44: 341-50.
21. Kitaguchi Y, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012; 7: 283.
22. Rhee CK, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 11: 163-70.
23. Wurst KE, et al. A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study. *European Respiratory Journal* 2016; 47: 1559-62.
24. Kauppi P, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *Journal of Asthma* 2011; 48: 279-85.
25. Bujarski S, et al. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). *Current Allergy and Asthma Reports* 2015; 15: 7.
26. Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap. <http://ginasthma.org/download/824/>. Accessed July 1, 2019.
27. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 335-44.
28. Gershon AS, et al. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 2014; 312: 1114-21.
29. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 2486-96.
30. Brightling CE, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2: 891-901.
31. Criner GJ, et al. Benralizumab for prevention of COPD exacerbations 2019; 381: 1023-34.
32. Hanania NA, et al. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143: 1629-33. e2.
33. Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017; 390: 659-68.
34. Spruit MA, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188: e13-e64.